

Erytropoetin

Erytropoetin je glykoproteinový cytokin, hlavní regulátor erythropoézy. Má antiapoptotický účinek, je kódován genem na chromozomu 7. Je zodpovědný za denní produkci 200 miliard krvinek. Primárním stimulem pro jeho tvorbu je tkáňová hypoxie. Během embryonálního vývoje je erytropoetin syntetizován převážně v játrech, po narození v peritubulárních buňkách kortexu ledvin. Erytropoetin není nikde v organismu skladován, v případě potřeby proto musí být rychle nasyntetizován. Stimuluje proliferaci a diferenciaci buněk červené řady, zvyšuje v nich expresi genů pro transferin, expresi genů pro globin a enzymů pro syntézu hemu. **⚠ Přesná regulace sérových koncentrací erytropoetinu je důležitá pro udržení konstantního množství erytrocytů a pro prevenci jak anémie, tak polycytémie.**

Regulace tvorby

Stimulace

- Prostaglandiny (PGE_2),
- noradrenalin,
- růstový hormon,
- hormony štítné žlázy,
- testosteron (příčina pohlavních rozdílů v počtu červených krvinek a množství hemoglobinu).

Inhibice

- estrogeny.

Regulace produkce erytropoetinu se odehrává na úrovni syntézy mRNA, která probíhá stylem „všechno, nebo nic“. Na podnět hypoxémie se syntetizuje mRNA, erytropoetin vytváří „ostré peaky“ plazmatických koncentrací. Po návratu na normální hodnoty kyslíku syntéza mRNA ustává. Rychlý nárůst a následný rychlý pokles plazmatických koncentrací erytropoetinu je zásadní pro zvýšenou produkci erytrocytů pouze v době potřeby.

Ovlivnění syntézy

Syntézu mohou narušit nemoci ledvin, poruchy kostní dřeně, nedostatek železa a vitaminů, či vedlejší účinek při podávání některých léčiv (např. cytostatika, zidovudin). Během anémie nebo hypoxémie syntéza erytropoetinu okamžitě vzrůstá na více než tisícnásobek normálních hodnot, zvýší se sérové hladiny erytropoetinu, který následně stimuluje přežívání, proliferaci a dozrávání progenitorových buněk.

Biochemie

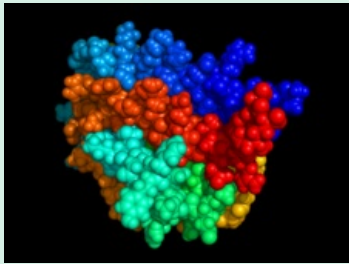
Samotná syntéza erytropoetinu je pod kontrolou sofistikovaného regulačního mechanismu schopného detekovat množství kyslíku v krvi. Hlavní roli v něm hraje transkripční faktor indukovatelný hypoxií, tzv. **HIF-1 α** (hypoxia-inducible factor 1). HIF-1 α při hypoxii může pronikat do jádra ledvinné buňky, zde dimerizovat s podjednotkou β . Rozpozná cílový gen a v promotorové části se váže na specifickou sekvenci, tzv. **responzivní element** (HRE – hypoxia-responsive element). Navázáním na promotor spouští transkripci genů. HIF-1 je při hypoxii schopen aktivovat expresi celé řady genů a jedním z nich je i gen kódující erytropoetin. Nastane-li normoxie, je HIF-1 za katalýzy prolyl-hydroxylázy oxidován a následně degradován ubiquitinovým-proteazomovým systémem – neplní tedy svoji roli transkripčního faktoru^[1]. HIF-1 není striktně transkripčním faktorem pro erytropoetin, ale pro celou škálu dalších proteinů.

Mechanismus účinku

Účinek erytropoetinu není ukončen typickými exkrečními orgány, ale přímo v místě účinku, tedy v prekurzorové buňce. Erytropoetin ovlivňuje intracelulární signalizaci po interakci se specifickým receptorem lokalizovaným na povrchu buněk – erytropoetinový receptor (EPOR). Patří do rodiny cytokinových receptorů – receptor s tyrozinkinázovou aktivitou. Endogenní či rekombinantně připravený erytropoetin vazbou na receptor spustí okamžitou kaskádu aktivačních reakcí a ve stejném okamžiku způsobí degradaci svoji i receptoru. Tímto způsobem lze vysvětlit velmi krátké trvání účinku erytropoetinu^[1].

Odkazy

Související články

Erytropoetin	
	
<i>Prostorový model erytropoetinu</i>	
Žláza	peritubulární buňky kortexu ledvin
Struktura	glykoprotein
Receptor	erytropoetinové receptory
Účinky	viz článek
OMIM	133170 (https://omim.org/entry/133170)

- Regulace produkce erytrocytů
- Anémie z nedostatku erytropoetinu
- Ektopická produkce erytropoetinu

Externí odkazy

- Erytropoetin (česká wikipedie)

Zdroj

- ŠVÍGLEROVÁ, Jitka. *Erytropoetin* [online]. Poslední revize 2009-02-18, [cit. 2010-11-12]. <<https://web.archive.org/web/20160416225409/http://wiki.lfp-studium.cz/index.php/Erytropoetin>>.

Reference

1. ŠTAUD, František. Molekulární farmakologie látek stimulujících erytropoézu. *Remedia* [online]. 2007, roč. 17, vol. 5, s. 485-493, dostupné také z <<http://www.remédia.cz/Clanky/Prehledy-nazory-diskuse/Molekularni-farmakologie-latek-stimulujicich-erytropoezu/6-F-iw.magarticle.aspx>>. ISSN 0862-8947.

Použitá literatura

- GANONG, William F, et al. *Přehled lékařské fyziologie*. 1. v Galénu vydání. Praha : Galén, 2005. 890 s. ISBN 80-7262-311-7.
- SILBERNAGL, Stefan, et al. *Atlas fyziologie člověka*. 3. české vydání. Praha : Grada, 2004. 435 s. ISBN 80-247-0630-X.